N° 89

ACTION DE LA CRYOGÉNINE

SUR

LA FIÈVRE TUBERCULEUSE

CHEZ L'ENFANT

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 30 Juillet 1903

PAR

G. WAPTZAROFF

Né à Adjar (Bulgarie), le 15 janvier 1871

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MONTPELLIER

IMPRIMERIE G. FIRMIN, MONTANE ET SICARDI

Rue Ferdinand-Fabre et quai du Verdanson

1903

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✻) . . . . Doyen
FORGUE . . . . Assesseur

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✻)
Clinique chirurgicale	TEDENAT.
Clinique obstétric. et gynécol	GRYNFELTT.
— — ch. du cours, M. Puech .	
Thérapeutique et matière médicale. . . .	HAMELIN (✻).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET (✻).
Physique médicale.	IMBERT
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale.	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie	VILLE.
Physiologie.	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS.
Opérations et appareils	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène.	BERTIN-SANS.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires :

MM. JAUMES, PAULET (O. ✻), E. BERTIN-SANS (✻).

Chargés de Cours complémentaires

Accouchements.	MM. PUECH, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards. .	VEDEL, agrégé.
Pathologie externe	IMBERT L., agrégé.
Pathologie générale	RAYMOND, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. BROUSSE	MM. VALLOIS	MM. IMBERT
RAUZIER	MOURET	VEDEL
MOITESSIER	GALAVIELLE	JEANBRAU
DE ROUVILLE	RAYMOND	POUJOL
PUECH	VIRES	

M. H. GOT, *secrétaire.*

Examinateurs de la Thèse

MM. BAUMEL, *président.*	MM. BROUSSE, *agrégé.*
GRANEL, *professeur.*	GALAVIELLE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Témoignage de mon affection.

A MON FRÈRE V. WAPTZAROFF

Témoignage de mon éternelle reconnaissance.

G. WAPTZAROFF.

A MON COUSIN STOITCHO VASSILEFF

Témoignage de reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR BAUMEL

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

G. WAPTZAROFF.

A TOUS MES MAITRES

A TOUS MES AMIS

G. WAPTZAROFF.

INTRODUCTION

Etudier un médicament nouveau n'est pas chose facile. Il faut multiplier les expériences de laboratoire, rechercher les effets utiles du produit en observation et tout autant son action nocive. Puis quand l'expérience a dit son dernier mot, quand on est renseigné à fond sur les résultats, quand on peut prévoir ce qui va se passer chez l'homme, c'est à la clinique qu'il faut s'adresser pour compléter l'étude commencée *in anima vili*.

Aussi en entreprenant un travail sur le produit nouveau que MM. Lumière et Chevrotier viennent de découvrir, sur la métabenzamido-semi-carbazide ou cryogénine, nous ne voulons qu'ajouter aux observations déjà citées avant nous, des observations nouvelles et relatives à l'enfant, résumer les travaux précédents et mettre au point la question nouvelle encore.

Nous étudierons d'abord l'action expérimentale de la cryogénine sur l'animal sain et malade, puis sur l'homme

sain et finalement sur le malade. C'est alors que nous citerons les observations en rapport avec notre sujet.

Nous passerons ensuite à l'étude chimique de la cryogénine et nous résumerons, d'après les recherches de M. G. Carrière, le procédé de fabrication du nouveau produit. Enfin nous discuterons dans un dernier chapitre les avantages des différents antipyrétiques et nous exposerons les conclusions de notre modeste travail.

Mais, avant d'aborder notre étude, il nous reste à accomplir un devoir, d'ailleurs agréable. Nous ne pouvons songer à quitter cette Faculté de Médecine, où nous avons conquis nos grades, sans adresser à tous ceux qui furent nos maîtres un dernier remerciement. C'est grâce à eux que nous avons acquis nos connaissances médicales, et pour si grande que soit la distance qui peut nous séparer plus tard, notre reconnaissance ne leur fera jamais défaut.

Nous remercions M. le professeur Baumel de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse. C'est dans son service, en le suivant au chevet des malades, que nous avons eu l'idée première de notre travail. C'est lui qui nous a conseillé de nous diriger vers cette voie et, pour nous y engager, il ne nous a épargné, ni les conseils, ni les renseignements. Nous lui renouvelons donc encore l'expression de notre reconnaissance, heureux de pouvoir lui apporter le faible tribut de notre respectueuse estime.

ACTION DE LA CRYOGÉNINE

SUR

LA FIÈVRE TUBERCULEUSE
CHEZ L'ENFANT

HISTORIQUE

Les antipyrétiques, longtemps réduits au groupe du quinquina et de ses alcaloïdes, et à celui de l'acide salicylique et de ses dérivés, ont vu, depuis quelques années, leur nombre s'accroître dans de vastes proportions.

C'est à la série aromatique que se sont tout d'abord adressés les chercheurs, et la découverte de l'antipyrine ou dimétyléthyl pyrazolon ($C^{11}H^{12}Az^2O$) fut le premier résultat de ces travaux. L'apparition de ce nouveau corps ne fit que stimuler les recherches de laboratoire et bientôt voient le jour soit des composés de l'antipyrine, soit de nouveaux produits.

Nous ne ferons que nommer la salipyrine, combinaison de l'acide salicylique et de l'analgésine, le pyramidon, la kairine dérivé de la quinoléine, ainsi que la thalline, à côté desquelles viennent se ranger l'hydroquinone et la résorcine, connues depuis longtemps déjà.

L'aniline fournit, elle aussi, de nombreux dérivés : l'acétanilide, l'exalgine, la phénacétine ($C^{10}H^{13}AzO^2$), et enfin l'hydrazine, la phénylhydrazine, et les dérivés indirects de l'hydrazine, les semicarbazides.

Au mois de juillet 1902, M. le professeur Marey présentait, au nom de MM. Lumière et Chevrotier, un nouveau corps appartenant au groupe des semicarbazides, la cryogénine ou métabenzamidosemicarbazide.

$$C^6H^4 \left\langle \begin{array}{l} CO — NH^2 \\ AzH — AzH — CO — AzH^2 \end{array} \right.$$

Nous étudierons dans un chapitre spécial les procédés qui ont permis à MM. Lumière et Chevrotier d'arriver à ce corps. Nous nous bornerons à dire pour le moment que ces auteurs ont constaté qu'en substituant le groupement $CO — AzH^2$ à l'un des hydrogènes du groupe AzH^3 qui termine la chaîne hydrazinique, on atténuait notablement les propriétés toxiques que possède à l'égard des hématies la famille des hydrazines. D'ailleurs cet avantage n'appartient pas en propre à la métabenzamidosemicarbazide, mais à toute la série des semicarbazides, antithermiques de haute valeur et étudiés précédemment par les mêmes auteurs, sous les noms de :

Phényl-semicarbazide ;
Bromo-phényl-semicarbazide ;
Métoxyphényl-semicarbazide, etc.

Le nouveau médicament a eu en thérapeutique une fortune très rapide. A peine né, de nombreux expérimentateurs l'ont étudié et essayé, et les communications à son sujet se sont suivies de près. M. Gélibert, le 19 novembre 1902, présente à la Société des sciences médicales de Lyon, les résultats

de ses nombreuses expériences. Elles portent sur des animaux malades et des animaux sains et étudient l'action physiologique de la cryogénine.

A la même époque, M. Dumarest publie dans la *Presse médicale* du 22 novembre 1902, un travail expliquant l'action physiologique et l'effet sur la fièvre tuberculeuse du nouveau médicament.

Le 29 décembre de la même année, M. le professeur Marey communique à l'Académie des sciences, au nom de de M. G. Carrière (1), de Lille, une étude très documentée et détaillée sur l'action de la cryogénine dans les hyperthermies d'origines très diverses, et dont nous aurons plus loin à exposer les conclusions.

Dans le *Lyon Médical* du 18 janvier 1903, paraît une observation de M. Demurger sur l'emploi de la cryogénine dans la fièvre typhoïde. Peu après, M. Boy-Teissier, dans le *Marseille Médical*, arrive aux mêmes conclusions et établit nettement le pouvoir antithermique de la métabenzamido-semicarbazide dans la dothiénientérie.

A Bordeaux, J. M. Durand et Gentes communiquent à la Société de Médecine et de Chirurgie (24 avril 1903) une étude sur la cryogénine et insistent sur ce fait que le médicament demande pour agir à être administré journellement. Le moindre arrêt du traitement se manifeste par une élévation immédiate de la courbe.

Enfin, tout récemment MM. Combemale et Liénard, de Lille, ont publié les résultats de leurs recherches qui confirment ceux obtenus par leurs prédécesseurs.

On peut donc voir aisément que, au point de vue théorique,

(1) G. Carrière. — Sur le métabenzamido-semicarbazide. — Revue de médecine, 1903.

la cryogénine est un médicament déjà bien connu. Aussi, n'est-ce pas à ce côté de la question que nous nous sommes intéressé. Comme nous l'avons dit dans notre introduction, nous voulons seulement ajouter de nouvelles observations relatives à l'enfant, aux faits enregistrés avant nous, pour l'adulte, par des auteurs plus autorisés.

Cependant nous croyons utile d'exposer maintenant les propriétés physiologiques de ce médicament, propriétés dont la connaissance est nécessaire pour permettre au médecin de l'employer en thérapeutique.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA CRYOGÉNINE

« L'introduction d'un médicament nouveau en thérapeutique, a dit le professeur Bouchard, est toujours un fait grave et qui ne peut s'accomplir qu'avec les plus grandes précautions. Le remède doit être étudié d'abord chez l'animal sain, puis chèz l'animal malade, en troisième lieu chez l'homme sain, mais à dose proportionnellement beaucoup plus faible, enfin et toujours très timidement chez l'homme malade. »

Nous aurons donc à exposer quatre groupes distincts d'expériences : sur l'animal sain ; sur l'animal malade ; sur l'homme sain ; sur l'homme malade.

I. — Action sur l'animal sain

1. *Détermination du coefficient de toxicité.* — MM. Lumière et Chevrotier ont établi qu'on pouvait administrer 2 gr. 47 de cryogénine par kilogramme de lapin, et 0 gr. 50 en injection hypodermique par kilogramme de cobaye. Ces expériences ont été confirmées par M. Gélibert et par M. G. Carrière, et il en résulte que la cryogénine est fort peu toxique pour les animaux chez qui on a expérimenté.

2. *Effet sur la nutrition.* — Les mêmes auteurs ont recherché les effets de la cryogénine sur la nutrition de l'animal sain ; ils ont administré à des lapins des doses variant de 0 gr. 25 à 0 gr. 60 par kilogramme, et cela pendant un laps de temps oscillant entre 8 jours et un mois, sans que cette ingestion prolongée ait en rien altéré la nutrition des animaux en observation ; leur poids a été conservé, l'examen histologique de leur tube digestif n'a décelé aucune modification. D'ailleurs la métabenzamido-semicarbazide, introduit dans l'organisme par la voie hypodermique, n'a jamais déterminé d'accidents. L'injection paraît presque indolore : les suites sont parfaites, jamais d'inflammation, de réaction locale, pas d'abcès. On peut donc en déduire que la cryogénine ne détermine jamais de lésions des tissus avec lesquels elle se trouve en contact lors de son introduction dans l'organisme.

3. *Action sur le sang et l'appareil circulatoire.* — L'examen du sang des animaux soumis aux injections de cryogénine ne rapporte que des modifications très légères, presque insensibles et assez variables.

Quant à la circulation proprement dite, elle n'est pas le moins du monde influencée par ce médicament, et ni les pulsations cardiaques, ni la tension artérielle ne sont anormales.

4. *Elimination.* — La diurèse n'est que légèrement modifiée ; nous nous y étendrons davantage à propos des expériences sur l'homme sain, car les mêmes phénomènes se retrouvent chez l'homme et chez l'animal.

II. — Action sur l'animal malade

Ici encore nous exposerons les résultats obtenus par MM. Lumière et Chevrotier, résultats confirmés et complétés par M. G. Carrière.

Nous ne pouvons reproduire ici les tableaux d'expérience dressés par ce dernier auteur. MM. Lumière et Chevrotier en agissant sur le cobaye tuberculeux par des injections de cryogénine avaient obtenu des effets antipyrétiques constants. La chute de la température s'opérait brusquement avec une différence de 1° à 1°7.

M. G. Carrière reprit ces expériences et les étendit à d'autres affections que la tuberculose. C'est ainsi que ses cobayes avaient préalablement reçu des doses expérimentales de bacilles tuberculeux tout d'abord, puis de pneumocoques et de streptocoques. Dans ce dernier cas, la défervescence ne dépassa jamais 1°8 après la première injection, 0°2 à 0°6 après la seconde. Les effets sont donc moins constants et moins certains dans ces dernières infections que dans la bacillose.

III. — Action sur l'homme sain

M. G. Carrière expérimenta le nouveau médicament sur lui-même et sur quelques sujets atteints de névroses ou sains.

Les injections, bien que ne s'accompagnant jamais d'accidents septiques, sont toujours fort douloureuses. Aussi est-ce à l'ingestion par les voies digestives que cet auteur s'est adressé de préférence.

La cryogénine, administrée en cachets, ne produit aucune sensation anormale. Pas de malaise, pas de nausées ni de vomissements ; aucune douleur ; les selles sont parfaitement physiologiques : ni constipation, ni diarrhée.

L'auteur s'est ensuite livré à toute une série d'expériences extrêmement intéressantes tendant à rechercher l'action du médicament sur la digestion *in vitro* et *in vivo*.

Nous n'en relaterons pas le détail et la technique ; nous dirons seulement qu'après avoir réalisé, d'une part, des digestions artificielles partielles et totales, il a pu constater que la digestion, qu'elle soit peptique, pancréatique ou diastasique, n'était en rien empêchée par la présence de la métabenzamido-semicarbazide.

D'un autre côté, il rechercha sur l'homme sain l'effet produit à l'égard de la digestion. Après administration de repas d'épreuve à un sujet témoin et à un autre en expérience, et ingestion de 0,60 du médicament, il recueillit le contenu stomacal, qu'il trouva normal. Il en fut de même chez des sujets absorbant quotidiennement depuis deux semaines de 0,30 à 0,50 centigrammes de cryogénine. *In vivo* comme *in vitro*, le produit nouveau est donc sans action sur la digestion.

Quant à l'appareil circulatoire et aux fonctions respiratoires, elles ne sont pas plus troublées chez l'homme que chez l'animal en expérience. Cependant, on aurait constaté, après absorption de fortes doses, un ralentissement des pulsations.

Le sang des individus normaux à qui on a fait absorber de la cryogénine est peu influencé par ce produit. Le nombre des globules sanguins est, dans le cas d'administration prolongée, diminué d'une façon peu appréciable. La valeur globulaire reste donc voisine de la normale. La coagulation est la même, l'hémoglobine peu diminuée, les globules blancs légèrement augmentés.

Il nous reste à exposer les effets de la cryogénine sur l'élimination par les urines, effets que nous avons très rapidement effleurés à propos de l'expérimentation sur l'animal sain, nous réservant d'y revenir à propos de l'homme normal.

Chez ce dernier sujet, le volume d'urine rendu est sensiblement le même qu'avant l'ingestion. Les urines sont seulement très fortement colorées en jaune foncé et tachent le linge. L'urée est augmentée : de 15 gr. pour 0,50 centigr. de cryogénine elle monte à 18 gr. au bout de 3 semaines ; de 21 gr. elle passe à 27 gr. 10 au bout de deux jours quand la dose du produit est de 0,60 cent. Il est un point intéressant : le premier jour de l'administration du remède, le taux de l'urée est diminué ; il augmente ensuite le deuxième jour et se maintient stationnaire les jours suivants ; parfois, cependant, il diminue ou augmente très légèrement.

L'acide urique augmente notablement les huit premiers jours, reste stationnaire du huitième au quinzième jour, puis diminue. Les chlorures suivent une marche inverse ; ils commencent par diminuer, puis se rapprochent de la normale.

La semicarbazide est décelée dans les urines, ainsi que l'ont fait connaître MM. Lumière et Chevrotier, par la liqueur de Fehling réduite, même à froid. Cette réduction est traduite par une coloration vert émeraude du liquide de Fehling.

Quant à la diazoréaction d'Erlich, elle n'est pas influencée par les semicarbazides.

Enfin, tout individu sain, à qui on fait absorber de la cryogénine, présente, et c'est là le point primordial pour notre sujet, un abaissement notable de température, surtout si elle est prise à doses répétées. Cet abaissement de la courbe thermique n'est pas très considérable, puisqu'il ne dépasse jamais 0°9 à 1°1, mais a le caractère d'être constant et de ne faire jamais défaut. Nous verrons maintenant quel est l'effet de ce produit sur les hyperpyrexies morbides.

ETUDE CLINIQUE

Il ne rentre pas dans le cadre de notre sujet, de discuter ici la médicamentation antithermique. Certains auteurs veulent qu'on respecte les pyrexies ne dépassant pas une certaine limite, les fièvres légères en un mot, qui ne sont qu'une réaction de l'organisme contre l'infection, un réveil de l'état général. Mais, à côté de cela, nul ne songera à discuter l'utilité des antithermiques lorsqu'il s'agit de réprimer les hyperpyrexies, où la température oscille aux alentours de 40° et où les dégénérescences précoces ne tardent pas à frapper les tissus et, en particulier, la fibre cardiaque.

Nous voulons étudier dans ce travail les effets de la méta-benzamido-semicarbazide sur la fièvre tuberculeuse. Nous n'avons pas l'intention de passer en revue son action dans les différentes pyrexies, fièvre typhoïde, entérites aigües, angines, bronchites, broncho-pneumonies, pneumonies franches, pleurésies, etc. Cette étude a été faite, bien consciencieusement, par M. G. Carrière, de Lille, que nous avons déjà cité.

Les observations que nous publions ci-dessous ont été recueillies par nous dans le service de M. le professeur Baumel à l'hôpital Saint-Eloi Suburbain.

Observation Première

(Personnelle)

Recueillie dans la clinique des maladies des enfants, service de M. le professeur Baumel.

D... M..., 14 ans, ouvrière dans une fabrique de soie à Ganges, entrée salle Lalande, le 25 mars 1903.

Antécédents héréditaires. — Inconnus.

— *personnels.* — A 9 ans, elle a eu la coqueluche. La malade n'est pas encore réglée

Etat actuel. — La malade tousse depuis cinq mois environ. La toux sèche, sans expectoration, provoquait parfois des vomissements. En outre, l'enfant se plaignait parfois de « points de côté » localisés aux deux bases. Actuellement, la toux persiste, l'expectoration existe. Elle est jaune-verdâtre, presque purulente.

Le thorax paraît normal ; pas de stigmates de rachitisme ; ni chapelet costal, ni déformations thoraciques.

A la palpation, les vibrations sont exagérées, surtout dans la fosse sous-claviculaire droite.

La percussion nous donne, en avant, de la submatité à gauche et une zone nettement mate à droite. En arrière, la submatité occupe les deux côtés, s'étendant du sommet à la base, mais avec prédominance à droite.

A l'auscultation, on entend en avant des sons crépitants à gauche ; ces râles dominent le tableau, mais sont accompagnés de râles humides. A droite, on trouve de gros sous-crépitants, des râles humides et des craquements humides localisés principalement au-dessous de la clavicule.

En arrière, dans la fosse sus-épineuse droite on distingue

un léger souffle amphorique et quelques gargouillements plus facilement perceptibles au deuxième temps. Dans les deux tiers inférieurs on entend des râles ronflants et sibilants.

A gauche, les deux temps de l'acte respiratoire sont exagérés ; le second est prolongé soufflant ; ces râles sont notés à la base. En faisant tousser la malade, les râles s'exagèrent; gros sous-crépitants et ronflants.

L'appareil digestif n'est pas indemne : l'appétit est considérablement diminué, la langue est saburrale, rôtie à la pointe et sur les bords. Pas de diarrhée.

L'état général est mauvais : l'amaigrissement très prononcé. Le faciès est caractéristique. Pommettes saillantes plaquées de rouge, le reste de la face est pâle et terreux, les yeux grippés, les conjonctives brillantes.

Enfin depuis plus d'un mois la température vespérale est élevée, atteignant parfois 39° 8.

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire à marche subaiguë s'impose.

Traitement. — On a cherché à relever l'état général par le quinquina et l'arséniate de soude. Le régime est très surveillé.

Comme traitement direct de l'affection pulmonaire, on a prescrit des pilules contenant chacune :

Benzoate de soude	ãã	0 gr. 10
Terpinol		
Sucre		9 gr.

La persodine en comprimés de 0,02 centigr. a été ordonnée contre les troubles gastriques. Récemment on a remplacé l'arséniate de soude par le cacodylate.

Quant à la fièvre, on s'est d'abord adressé au carbonate de gaïacol à la dose de 0,20 centigr. en deux cachets. Le résul-

tat n'étant pas très satisfaisant, on vient d'administrer la cryogénine à la dose de 0,60 centigr. en deux cachets.

La température qui, la veille, s'élevait à 38°6, est tombée le lendemain à 36° 4 le matin ; le soir, elle n'était plus que de 36° 1 ; le lendemain, nouvelle ingestion de 0.60 centigr. du médicament ; puis 0.40 centigr. pendant deux jours. La température s'est maintenue au-dessous de 37° depuis lors, et a revêtu le type inverse. La malade en est là au moment où nous terminons cette observation.

Mais il est un fait qui ressort nettement de l'examen de la courbe. C'est que, après l'administration de la méta-benzamido semi-carbazide, les modifications de la température du matin affectent le type inverse ; la courbe dépasse toujours de 0°3 à 0°7 dixièmes la température vespérale. Le point maximum est donc le matin. Ce fait, que nous ne cherchons pas à expliquer, vaut cependant la peine d'être mis en évidence.

Quoi qu'il en soit, la cryogénine a, ici, admirablement rempli son rôle. Chaque ingestion du médicament a correspondu mathématiquement à une chute de la température. C'est donc un antithermique puissant et ayant l'immense avantage d'agir avec une régularité qui n'appartient qu'à peu d'antipyrétiques.

Il s'agit, en outre, d'un médicament très peu toxique, susceptible d'être administré pendant longtemps et ne donnant jamais lieu à aucun accident.

L'action de la cryogénine, bien qu'elle manifeste sa présence dans les urines pendant plusieurs jours après la suppression, paraît n'avoir, au point de vue antithermique, qu'un effet, sinon immédiat, tout au moins de courte durée ; nous avons vu dans notre observation que cet effet, bien que constatable le lendemain de la suppression, était cependant diminué. La température ne tarde pas à se relever si l'on

interrompt un seul jour le traitement, pour revenir à la normale dès que l'on recommence la médication.

Il faut aussi remarquer que dans ce cas le pouls n'a pas toujours suivi les variations de la température, puisque quelquefois, malgré l'abaissement thermique, il a conservé sa fréquence.

Observation II

(Personnelle)

Recueillie dans la clinique des maladies des enfants. Service de M. le professeur Baumel.

Marie V..., 9 ans, née et domiciliée à Montpellier, entrée à la clinique médicale des enfants le 19 mars 1903, n° 3, salle Lalande.

Antécédents héréditaires. — Mère morte d'albuminurie ; les détails manquent. Le père est encore vivant ; mais, sujet à des bronchites à répétition, il tousse beaucoup. Un frère bien portant.

Antécédents personnels. — L'enfant a toujours eu la poitrine délicate. Toute petite, elle s'enrhumait facilement, toussait beaucoup. Nous croyons retrouver un coryza chronique dans les renseignements vagues qui nous sont fournis. A plusieurs reprises, elle a déjà été soignée à l'hôpital dans le service de pédiatrie, notamment : en 1900, à l'âge de 5 ans et demi, elle entre pour une adénopathie trachéo-bronchique rebelle, résistant à tout traitement. Elle expulse un jour un lombric. On lui donne de la santonine ; deux autres parasites sont rendus et tout symptôme pulmonaire disparaît ; l'enfant sort, ne présentant plus de râles.

Elle rentre en 1901, à l'âge de 6 ans, elle a une broncho-pneumonie double qui évolue franchement et guérit assez rapidement ; au bout d'un mois et demi l'enfant sort.

En 1902, troisième séjour à l'hôpital pour adénopathie trachéo-bronchique.

Etat actuel. — Actuellement, le thorax nous présente à l'examen des traces assez peu marquées de rachitisme. Le chapelet costal est perceptible, mais pas très nettement ; l'angle de Louis est assez saillant ; les clavicules sont projetées en avant et ramènent dans la même direction toute la ceinture thoracique.

Système respiratoire. — A la percussion, nous trouvons en avant le côté droit normal. Le côté gauche offre une légère submatité ; en arrière, la zone interscapulaire présente une matité notable ; submatité aux bases tant à droite qu'à gauche.

A l'auscultation, on entend en avant quelques râles sous-crépitants et quelques sibilants disséminés dans les deux poumons. Dans la zone précordiale, ces râles prennent un caractère si particulier que ce n'est qu'en constatant leur disparition, coïncidant avec la suspension des mouvements respiratoires, qu'on peut les différencier d'un bruit cardiaque propagé. En arrière, au niveau du hile, on perçoit un souffle qui s'est atténué depuis quelques jours. Dans toute l'étendue du poumon gauche, on entend des râles humides, disséminés sans ordre. On les retrouve à droite avec les mêmes caractères, mais sensiblement atténués.

Système circulatoire. — Le cœur offre une tachycardie assez considérable et une arythmie très nette. Le faux-pas est perceptible tous les dix ou douze battements environ. Le pouls est fréquent, petit, filiforme, dépressible, difficile à trouver.

Les autres appareils ne présentent aucun phénomène intéressant. Le système nerveux n'est pas touché ; l'urine est normale.

Pendant les premiers jours qui ont suivi son admission à

l'hôpital, l'enfant a présenté une fièvre assez intense, atteignant 39°5 le quatrième jour.

Diagnostic. — Adénopathie trachéo-bronchique avec bronchite gauche.

Traitement. — On prescrit un looch blanc comme véhicule et du benzoate de soude, plus deux cachets par jour de 10 centigrammes de carbonate de gaïacol.

Pour relever le tonus cardiaque, on administre à l'enfant huit gouttes de teinture de digitale et pour combattre l'anémie croissante et soutenir l'état général, du quinquina associé au sirop de raifort iodé, dont l'effet intéressera l'adénopathie trachéo-bronchique.

Quant à la fièvre, elle est traitée par la cryogénine pharmaceutique Lumière.

19 juin. — Température : soir, 39°.

20 juin. — Température : matin. . 37°7.
— soir. . . 39°.

21 juin. — Température : matin. . 37°5.
— soir. . . 39°5.

22 juin. — On donne un cachet de 40 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°7.
— soir. . . 36°6.

23 juin. — 40 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 37°.
— soir. . . 36°8.

24 juin. — 20 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°5.
— soir. . . 36°4.

25 juin. — 20 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°8.
— soir. . . 36°4.

26 juin. — Suppression du remède.
Température : matin. . 36°6.
— soir. . . 36°9.
27 juin. — Température : matin. . 36°6.
— soir. . . 36°9.
28 juin. — Température : matin. . 36°5.
— soir. . . 38°6.
29 juin. — On donne 40 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 37°.
— soir. . . 37°4.
30 juin. — 40 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 37°.
— soir. . . 36°.
1er juillet. — 40 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°3.
— soir. . . 36°.
2 juillet. — 20 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°2.
— soir. . . 36°.
3 juillet. — 20 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°9.
— soir. . . 36°4.
4 juillet. — Suppression.
Température : matin. . 36°5.
— soir. . . 36°8.

La température se maintient les jours suivants entre 36° et 36°8.

Que devons-nous penser de cette observation ? La défervescence est brusque après la première ingestion de cryogénine, puisque nous voyons la courbe tomber de 39°5 à 36°7. Cette chute de l'hyperthermie se maintient tant que l'on administre la cryogénine, et c'est seulement deux jours après la suppression que la fièvre atteint de nouveau 38°5. Une

nouvelle dose de 40 centigrammes de cryogénine suffit à la ramener à 37°.

Observation III

(Due à l'obligeance de M. Devèze, interne. Recueillie dans la clinique des maladies des enfants. Service de M. le professeur Baumel.

A. A...., 14 ans, entré à la salle des garçons du service de pédiatrie, n° 1, en 1899.

Antécédents héréditaires. — Nuls.

Antécédents personnels. — Sujet aux bronchites à répétition. A eu une affection pulmonaire à l'âge de 6 ans sans que l'on puisse assurer le diagnostic, les renseignements faisant défaut.

Etat actuel. — Le petit malade tousse beaucoup, a maigri. A droite, matité en avant et en arrière ; à gauche, matité en avant ; à l'auscultation, signes cavitaires à droite, souffle, gargouillements, craquements humides. A gauche, toute l'étendue du thorax est semée de petits râles sous-crépitants et de mucus. Etat général, très mauvais. Le diagnostic de bacillose à la troisième période. La fièvre a fait son apparition en août 1902.

Traitement. — Hygiène, cacodylate de soude, tisane de quinquina, suralimentation, viande crue.

En août 1902, la fièvre, avons-nous dit, fait son apparition ; elle oscille entre 36°5 le matin et 37°5 le soir.

En octobre 1902, les variations de température sont plus accusées. La courbe atteint le soir 38°5. On donne de l'antipyrine à raison de 0,60 centigrammes en deux cachets. Le résultat est insignifiant ; la pyrexie n'est pas atténuée.

En décembre 1902, l'état général s'aggravant de jour en jour et l'hyperpyrexie augmentant encore jusqu'à atteindre

39°2, on administre du bromhydrate de quinine, qui produit une rémission passagère.

A ce moment les troubles digestifs s'accusent nettement ; la diarrhée apparaît, accompagnée de vomissements après les repas ; la nuit, sueurs profuses. Les oscillations du thermomètre augmentent encore. Les signes cavitaires s'accentuent ; grosses cavernes à droite ; symptômes atténués à gauche.

Au mois de février, localisation bucco-pharyngée et escarre fessière due au décubitus prolongé.

A ce moment on administre la cryogénine en cachets, à la dose de 0.50 cgr par jour.

9 février. — Température : matin. . 36°5
— soir. . . 38°8

10 février. — On donne 50 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°7.
— soir. . . 38°7.

11 février. — 50 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°5.
— soir. . . 37°7.

12 février. — 50 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°2.
— soir. . . 37°4.

13 février. — 30 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°.
— soir. . . 36°6.

14 février. — 30 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°1.
— soir. . . 36°9.

15 février. — 30 centigrammes de cryogénine.
Température : matin. . 36°4.
— soir. . . 37°7.

16 février. — 30 centigrammes de cryogénine.

Température : matin. . 36°4.

— soir. . . 38°8.

A partir de ce moment, le médicament ne produit plus d'effet ; on le supprime pour revenir à l'antipyrine, qui ne donne pas de meilleurs résultats. Le malade succombe le 1er mars à des phénomènes d'asphyxie.

Dans cette observation, les effets de la cryogénine, pour ne pas être durables, n'en ont pas moins été fort nets. Et faut-il s'en prendre au remède de n'avoir pu triompher de l'hyperpyrexie ? est-ce bien au médicament qu'il faut imputer un manque d'action ? Non. Le malade était tellement affaibli, l'état général était si grave, qu'on ne pouvait guère attendre d'aucun remède un effet durable. D'ailleurs, là où avait échoué la cryogénine, la quinine et l'antipyrine avaient déjà échoué, elles aussi.

ETUDE CHIMIQUE

Schmitt, dans un rapport au Congrès de Bordeaux, divise les antithermiques en six groupes. C'est au deuxième de ces groupes, celui des acides aromatiques, que ressortit la cryogénine. Les antipyrétiques de cette série ont la propriété de n'être pas toxiques ; ils sont les seuls à ne pas troubler les fonctions nutritives, et à ne pas entraver sérieusement l'élimination rénale.

La cryogénine est un benzamidosemicarbazide. Elle a pour formule :

$$C^6H^4 \left\langle \begin{array}{l} CO\,AzH^2 \\ AzH - AzH - CO - AzH^2 \end{array} \right.$$

C'est d'ailleurs le groupement $AzH - AzH - CO - AzH^2$ qui donne à la molécule ses propriétés antithermiques.

Les réactions qui ont permis à MM. Lumière et Chevrotier d'obtenir le nouveau produit sont citées par M. G. Carrière dans son travail paru dans la *Revue de Médecine* du 10 juin 1903. Nous nous contentons de renvoyer à ce travail.

Pratiquement, voici comment on la prépare :

1° On dissout 100 parties d'amido-benzamide dans 400 parties d'alcool ; on ajoute 100 parties d'acide chlorhydrique

ordinaire, puis on fait couler dans le mélange une solution aqueuse de 40 parties de nitrite de sodium ; il se produit un précipité de diazoamido-benzamide :

$$C^6H^4\begin{cases}CO AzH^2 \\ Az = Az - AzH - C^6H^4 - CO - AzH^2\end{cases}$$

2° Pour transformer ce produit en benzamide hydrasine, on ajoute dans le récipient où s'est effectuée la diazotation 300 parties d'HCl. On fait tomber le mélange dans une solution de 900 parties de chlorure stanneux dans 700 parties d'acide chlorhydrique.

Il se précipite un sel double d'étain et de benzamide hydrazine.

$$C^6H^4\begin{cases}CO AzH^2 \\ AzH - AzH - HCl + SuCl^2\end{cases}$$

On sépare ce sel ou encore on le dissout dans 750 gr. d'eau chaude, on traite par H^2S qui précipite l'étain.

La décomposition de l'étain par H^2S donne du sulfure stanneux et d'HCl. On ajoute une quantité calculée de carbonate de sodium capable de neutraliser l'acide formé, tout en laissant la semicarbazide hydrazine à l'état de chlorhydrate. On chauffe la solution pour chasser l'excès d'acide sulfurique.

3° La transformation du chlorhydrate de benzamide hydrazine en benzamidosemicarbazide s'effectue en traitant la solution résultant des réactions précédentes par 30 gr. de cyanate de potassium dissous dans de l'eau.

Cette dernière opération doit être pratiquée avec ménagement en refroidissant la solution. La métabenzamidosemicarbazide qui se dépose de la solution concentrée est purifiée par cristallisation de l'eau.

Propriétés. — La métabenzamidosemicarbazide est un corps cristallin, en paillettes fines, blanc, fondant à 210°, soluble à 2 pour 100 dans l'eau à 10°.

Insoluble dans l'éther, acétone, benzine, chloroforme. Insoluble dans les lessives de soude.

Peu soluble dans les acides, en donnant une coloration gris noir dans l'SO^4H^2, une coloration purpurine dans l'AzO^3H.

Elle réduit à froid la liqueur de Fehling et le chlorure d'or.

Elle donne, avec le permanganate de potasse, un précipité de MnO^2.

Avec le bichromate de potassium, elle donne lentement un précipité brun.

Enfin, la cryogénine libère l'iode des solutions d'iodate alcalin.

La saveur est légèrement amère ; elle est inodore.

COMPARAISON ENTRE LA CRYOGENINE ET LES AUTRES ANTITHERMIQUES

Nous avons jusqu'ici nettement établi les propriétés antipyrétiques de la cryogénine. On ne peut lui refuser le rang qu'elle mérite à ce point de vue. Seulement il nous reste à savoir si ce rang peut lui être maintenu en considération des autres facteurs qui interviennent et ne sont nullement négligeables.

Un bon antipyrétique doit, pour condition essentielle, diminuer l'élévation de température. Mais ce n'est pas là l'unique point à envisager. En effet tout remède en même temps qu'une action curative peut avoir des effets nocifs, et tel antipyrétique qui sera excellent en tant qu'antithermique proprement dit, aura des effets déplorables sur les fonctions organiques.

Prenons la quinine et ses différents sels. Comme spécifique du paludisme, ce médicament n'est pas à la veille d'être détrôné. Son action fébrifuge est indéniable, et innombrables sont les malades que son intervention a sauvés.

Mais son action n'est pas absolument dépourvue d'inconvénients. Depuis l'érythème quinique, simple trouble cutané et sans grande importance, jusqu'aux accidents nerveux, céphalalgie, vomissements, vertiges, insomnies, hallucina-

tions, bourdonnements d'oreille, surdité, toute une gamme s'étend d'accidents possibles et qu'il faut toujours prévoir.

Mais c'est surtout comme poison du cœur que la quinine est dangereuse et formellement contre-indiquée. Tout cardiaque doit redouter la quinine, qui affaiblit la pulsation et abaisse la tension artérielle. Tout brightique doit la craindre, car elle peut atteindre et frapper le rein.

Prenons ensuite l'antipyrine, cet antipyrétique des familles que tout le monde emploie souvent sans raison et sans se douter de ses inconvénients. Excellent contre la fièvre, la céphalalgie, la migraine, l'analgésine comme la quinine a aussi une action toxique. Elle s'attaque au système cutané et muqueux, où elle produit une rougeur analogue au rasch scarlatiniforme. Mais c'est surtout le rein qu'elle frappe. Elle diminue la sécrétion urinaire, congestionne l'organe, altère l'épithélium et procure à la longue et à fortes doses, une néphrite parenchymateuse.

Le pyramidon, ce dérivé de l'antipyrine, la kairine, qui provient de la quinoléine, procurent au malade des sueurs profuses et des frissons violents au moment où l'action antithermique est terminée.

L'acétanilide altère les hématies, produit de la méthémoglobinémie ; l'hydrazine et ses composés sont pour les hématies et le cœur des poisons tellement violents qu'elles peuvent amener le collapsus.

Le gaïacol, si efficace *in vitro*, où il détruit immédiatement les bacilles de Koch en contact avec lui, agit aussi sur le malade, dont il abaisse rapidement la température. Mais on peut lui reprocher de trop agir. Certes son action est indéniable, mais ses dangers ne sont pas illusoires ; et les accidents qu'il entraîne, sueurs profuses, hypothermie pouvant aller jusqu'au collapsus, malaises, faiblesses, vertiges, ne sont pas à négliger. D'ailleurs son action n'est pas durable et une

fois son influence épuisée, la température remonte plus haut qu'avant l'ingestion ou le badigeonnage.

Rien de tout cela avec la cryogénine. Les doses ne sont pas exagérées ; le mode d'administration est anodin, puisque on la prend de préférence en cachets. Jamais on n'a avec elle constaté le moindre accident, et le sujet ne s'aperçoit qu'il a pris un remède que par les bons effets qu'il en ressent. On pourra objecter à la cryogénine qu'elle est impuissante contre les céphalées où triomphent l'analgésine, l'exalgine et la phénacétine, contre les sueurs si bien combattues par l'acide salicylique et la quinine, contre l'insomnie dont viennent à bout les sulfones. Mais ce qu'on ne pourra lui refuser, c'est sa précieuse influence sur l'hyperpyrexie, et puisque c'est comme antipyrétique seulement que nous défendons la cryogénine, notre cause nous semble gagnée.

Reste à nous demander si à tous les âges de la tuberculose l'action de la cryogénine est aussi efficace. Il ressort des expériences et des observations relevées avant les nôtres, il ressort de nos propres cas, que dans les deux premiers stades de la maladie la cryogénine est le médicament de choix. Nous n'en dirons pas autant pour la troisième période, puisque, ainsi que nous l'avons souligné dans notre observation n° III, où l'hypothermie bien que sensible ne persiste pas. Il est vrai que le malade parvenu à ce degré, cachectisé, anémié, l'état général complètement abattu, n'a plus grand'chose à espérer de la thérapeutique. Et si la cryogénie ne le guérit point, nul ne pourra du moins lui reprocher de compliquer ses lésions préexistantes par une action nocive plus à redouter que son action curatrice n'est à rechercher.

CONCLUSIONS

1° La cryogénine est un excellent antipyrétique.

2° Elle est très peu toxique.

3° Elle n'apporte aucun trouble aux fonctions digestives, ni urinaires.

4° Elle donne des résultats très satisfaisants dans la fièvre bacillaire, à la première et à la deuxième période.

5° A la dernière période, les résultats ne sont pas suffisants pour autoriser l'emploi du médicament.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 20 Juillet 1903.
Le Recteur.
Ant BENOIST.

VU ET APPROUVÉ.
Montpellier, le 20 Juillet 1903.
Le Doyen,
MAIRET.

CLINIQUE DES ENFANTS

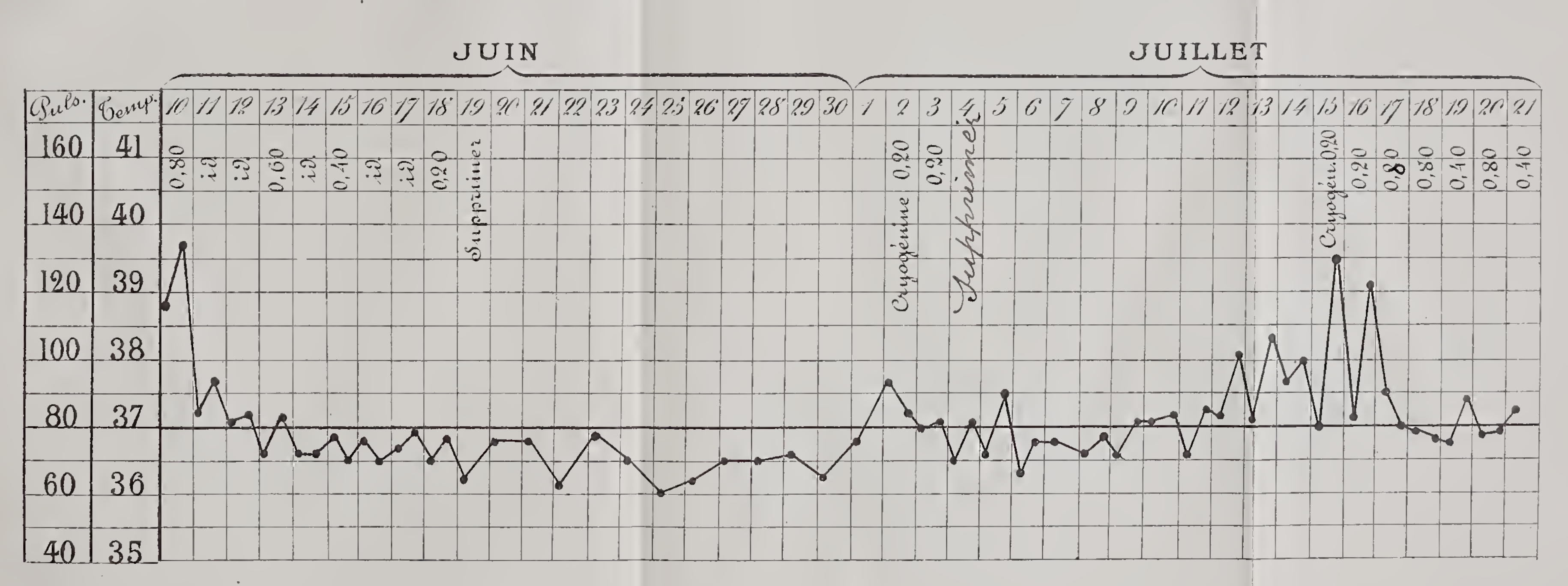
Mlle LOUISE D LIT N° 10

AVRIL — MAI — JUIN

Puls. | Temp.: 160 41 — 140 40 — 120 39 — 100 38 — 80 37 — 60 36 — 40 35

Avril: 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 — Mai: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 — Juin: 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Antipyrine 0,70 — Quinine 0,80 — id. — id. 10, 11 h — 9h 9 1/2 — 8h 8 1/2 — id. — Supprimer — Cryogénine 0,80 — Antipyrine 0,80 — Supprimer — Vésicat. — Cryogén. — 0,80 id. — 0,60 — id. — 0,40 — id. — id. — Supprim. — Cryogénine 0,40



BIBLIOGRAPHIE

ARNOZAN. — Précis de thérapeutique, 1900.

BOINET. — Sur la cryogénine. Marseille Médical. 1903.

BOY-TEISSIER. — Sur l'emploi de la cryogénine. Marseille Médical 1903.

BOY-TEISSIER et BRUNEAU. — La cryogénine dans quelques maladies infectieuses. Marseille Médical. 1903.

CARRIÈRE. — Revue de médecine, n° 6-7. 1903.

DUMAREST. — La cryogénine dans la fièvre des tuberculeux. Presse médicale. Paris, 23 novembre 1902. Lyon Médical, 23 novembre 1902.

COMBEMALE et LIÉNARD. — Echo Médical du Nord, 15 mars 1903.

GÉLIBERT. — Un nouvel antithermique. La cryogénine. Lyon médical, 1903.

LUMIÈRE et CHEVROTIER. — Acad. des sciences. Paris, 21 juillet 1902. Sur les semi-carbazides, 1900.

MANQUAT. — Traité élémentaire de thérapeutique. 1900.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !